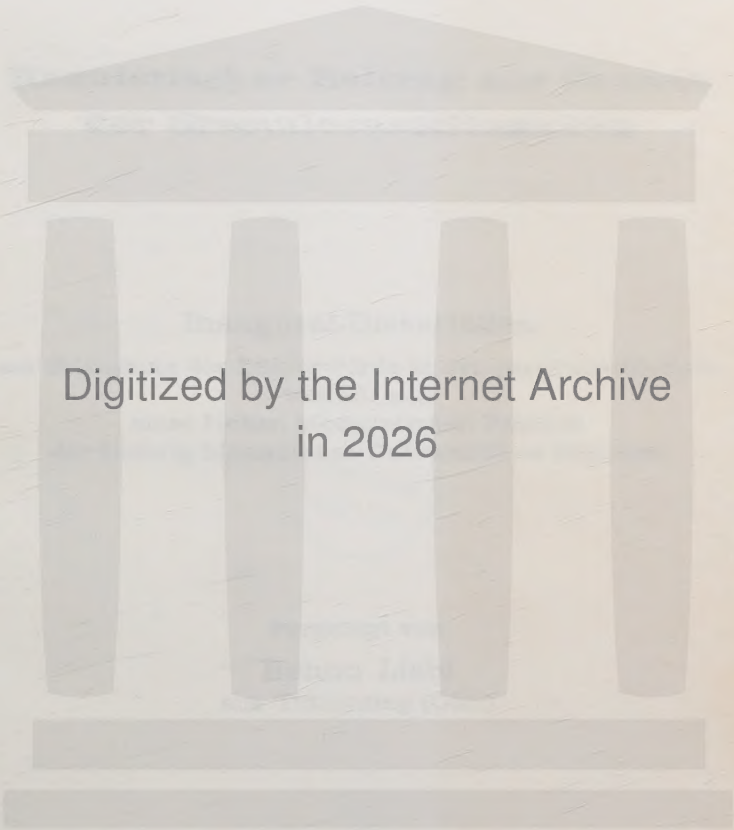
Kasuistischer Beitrag zur Genese der Granulosazelltumoren

Benno Liebl

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0071

AUS DER GYNÄKOLOGISCH-GEBURTSHILFLICHEN ABTEILUNG
DES STÄDT. KRANKENHAUSES MÜNCHEN RECHTS DER ISAR

Chefarzt: Prof. Dr. O. Bauer

Kasuistischer Beitrag zur Genese der Granulosazelltumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benno Liebl
aus Tittmoning (Obb.)

München 1962

A. Schubert, München 5, Cornelliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. O. BAUER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINEM VATER ZUM GEDENKEN

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 7

II. Fallbericht 7

III. Retroperitoneale Tumorentstehung 12

IV. Histogenese der Granulosa- und Thekazelltumoren 13

V. Tierexperimentell erzeugte Geschwülste

A. durch Röntgenstrahlen 14

B. durch hormonelle Korrelationsstörung 15

VI. Genese von Granulosazelltumoren beim Menschen

A. durch Radium-Röntgen-Bestrahlung 18

B. durch hormonelle Korrelationsstörung..... 20

VII. Dignität der Granulosazelltumoren 24

VIII. Zusammenfassung 26

IX. Literaturübersicht 28

I. EINLEITUNG

Seit von ROKITANSKY (58) im Jahre 1859 zum erstenmal ein Ovarialtumor beschrieben wurde, der offensichtlich der Kategorie der Granulosa-Thekazelltumoren zuzuordnen ist, sind mehrere hundert Fälle von sogenannten hormonell aktiven, feminisierenden Eierstockgeschwülsten veröffentlicht worden. In der Arbeit von DIDDLE (11) sind weit über tausend solcher Geschwülste aufgeführt, um nur ein Beispiel zu nennen. Sie gehören heute nicht mehr zu den grossen Seltenheiten. Das Interesse an dieser Tumorgruppe ist jedoch unverändert geblieben. Über die Häufigkeit variieren die Angaben ganz erheblich. So berichtet MUTH (49) über einen Prozentsatz dieser Tumorgruppe von 3, 5 %, BUSSE und SOERGEL (8) von 1, 3 %, KLAFTEN (37) von 21, 4 % im Verhältnis zu den Ovarialkarzinomen. Im angelsächsischen Schrifttum wird von BUSBY u. ANDERSON (7) die Gruppe der "feminizing mesenchymomas of ovary" mit 21, 4 % aller, bzw. mit 30, 7 % der malignen Ovarialtumoren registriert. Diese Zahlen entsprechen jedoch nicht dem tatsächlichen Vorkommen, sondern sind wohl durch die Art der Tumorerfassung bedingt. Seit dem zweijährigen Bestehen der Gynäkologischen Abteilung kamen hier zwei Fälle von Granulosazelltumoren bei 43 Ovarialkarzinomen zur Beobachtung. Der eine Fall fand wegen seiner umfangreichen, speziellen Anamnese zur Frage der Tumorgenese unser besonderes Interesse.

II. FALLBERICHT

Krankengeschichte HB Nr. 7684/1/1 Anna B. 56 Jahre
Familienanamnese: Mutter mit 79 Jahren an Diabetes mellitus verstorben, eine Schwester ebenfalls Diabetikerin, eine Schwester gallensteinleidend.
Allgemeine Anamnese: Alle Kinderkrankheiten, ausser Scharlach und Diphtherie, mit 18 Jahren hat die Patientin einen Gelenkrheumatismus durchgemacht, im 20. Lebensjahr Appendektomie, mit 32 Jahren eine Ileusoperation. Seit dieser Zeit klagt die Patientin über Herzbeschwerden. Wegen einer Cholelithiasis musste sich die Patientin mit 44 Jahren einer Cholecystektomie unterziehen, mit 46 Jahren wurde ein Diabetes mellitus festgestellt.
Vita sexualis: Die Menarche trat mit 12 Jahren ein, die Menses waren unregelmässig und stark; mit 27 Jahren erhielt die Patientin wegen einer Poly- und Hypermenorrhoe 6 Röntgenbestrahlungen der Milz (das genaue Dosierungsschema konnte nicht mehr eruiert werden), jedoch ohne Beeinflussung des Zyklusgeschehens. Mit 36 Jahren erfolgte eine Adnektomie links wegen eines apfelsinengrossen cystischen Ovarialtumors, der sich histologisch (E. Nr. 4449/41) als seröses papilläres Cystadenom ohne gesteigerte Epithelproliferationen erwies. Mit 38 Jahren hatte die Patientin einen

Abortus im 4. Monat, mit 39 Jahren wurde sie von einem reifen, lebenden Jungen entbunden, mit 40 Jahren wieder einen Abortus im 4. Monat, dem im 41. Lebensjahr zwei weitere Abgänge im 3. und 6. Monat folgten. Wegen praeklimakterischen Metrorrhagien und einer Portioerosion wurde mit 44 Jahren eine Abrasio und Probeexcision aus der vorderen und hinteren Muttermundslippe durchgeführt. Dem Krankenjournal nach handelte es sich histologisch um eine Schleimhaut ohne Funktion, einen kleinen Corpuspolypen, sowie um eine glanduläre Erosion der Portio. Der gynäkologische Tastbefund war damals, abgesehen von einer Retroflexio uteri, unauffällig. Im Alter von 45 Jahren wurde wegen Herzanfälle, Fieber und Venenentzündungen zur Periodenzeit eine Röntgendauermenolyse vorgenommen. Verabfolgt wurde eine Dosis von 1200 r. Zehn Jahre nach der Bestrahlung, also mit 55 Jahren, traten im Juni 1960 bei der Patientin erstmals wieder Blutungen auf. Im Frühjahr 1961 kam es erneut zu Blutungen, zugleich bemerkte die Patientin ein beständiges Dickerwerden des Leibes. Im Mai 1961 erfolgte stationäre Einweisung auf die Interne Abteilung unter der Diagnose: Cardiale Decompensation, Ascites, Diabetes mellitus und Metrorrhagien. Die klinische Untersuchung ergab eine myocardiale Schädigung des Herzens bei einer Hypertonie mit Werten von RR 190/110 mm Hg. Die Blutzuckerwerte schwankten bei einer täglichen Insulindosis von 40 I.E. Depot und entsprechender Diät um 260 mg%. Die Leber- und Nierenfunktionsprüfungen waren ohne Besonderheiten. Haemoglobinwert 82 %; Leukozyten 5200; Differentialblutbild unauffällig; BKS 12/27 mm n. Westergreen. Ascites wurde keiner festgestellt, dagegen konnte im linken Mittelbauch ein kindskopfgrosser Tumor getastet werden. Röntgenologisch zeigte ein intravenöses Pyelogramm keine Abflussbehinderung; durch einen Kontrasteinlauf konnte ein Zusammenhang des Tumors mit der Darmwand ausgeschlossen werden.

Zur Klärung der Metrorrhagien wurde die Patientin auf die gynäkologische Abteilung verlegt und hier eine Abrasio probatoria durchgeführt. Die palpatorische Untersuchung ergab keinen Zusammenhang zwischen dem Tumor im Mittelbauch und dem unauffälligen inneren Genitale. Bei der Curettage - Sondenlänge 7, 5 cm - konnte aus dem normal geformten Cavum uteri reichlich dickes Endometrium gefördert werden. In den folgenden zwei Tagen entwickelte sich ein lebensbedrohlicher Zustand mit ausgeprägten peritonealen Zeichen, Temperaturanstieg und Abfall des Haemoglobinwertes auf 39 %, der eine sofortige Operation notwendig machte.

Nach Eröffnung des Abdomens imponierte ein knapp mannskopfgrosser, perforierter Tumor. Der Bauchraum war neben ca. 1, 3 l Blut voll von markig-weichen, teils haemorrhagisch infarcierten Tumormassen. Der erste Aspekt liess an ein zerfallendes Ovarialkarzinom denken. Nachdem grosse Tumormassen entfernt und das Abstopfen des Darmes durchgeführt werden konnte, zeigte die Inspektion des kleinen Beckens einen normal grossen anteflektierten Uteruskörper. Die linke Adnexgegend war leer und reizlos; das rechte Ovar kleinatrophisch. Der Tumor, der soweit makroskopisch beurteilbar, vollständig entfernt werden konnte, hatte sich vielmehr retroperitoneal in Höhe der Radix mesenterii entwickelt. Abgesehen von einem verkalkten paraaortalen Lymphknoten, zeigten die Bauchorgane keine Besonderheiten,

insbesondere keine Metastasenbildung. Die histologische Diagnose (E. Nr. 2905/61) lautete auf Granulosazelltumor mit teils soliden Zellformationen, teils tubulären, follikuloiden bis gyriformen Strukturen, kleinen Follikeln, andererseits mit adenoiden Strukturen, jedoch ohne eigentlichem anaplastischen Wachstum (s. Abb. 1-3).

BUSBY u. ANDERSON (7) haben in ihrer Zusammenstellung von 107 Granulosa- und Thekazelltumoren auf deren aussergewöhnliche Vielgestaltigkeit und teilweise schwierige histologische Diagnosestellung (26 % "unrichtige" Diagnosen wie Adenokarzinom, Fibrom, Hypernephrom, Sarkom, bei Auswertung der 107 Fälle durch 5 Pathologen) ausführlich hingewiesen.

Für eine gesteigerte Oestrogenaktivität, eine geradezu charakteristische Eigenschaft der "Oestroblastome", sprachen die weiteren Befunde. Im Vaginalsmear (s. Abb. 5) waren fast nur grosse, acidophile Superficialzellen mit pyknotischen Kernen zu finden, entsprechend einem Proliferationsgrad von 4-3 nach der Einstufung von Schmitt (60). Die histologische Untersuchung (E. Nr. 2868/61) des Endometriums (s. Abb. 4) zeigte das Bild einer ausgeprägten glandulär-cystischen Hyperplasie mit zum Teil regresiven Veränderungen, jedoch ohne karzinomatöse Entartungserscheinungen.

Das Zusammentreffen von einem Granulosa- bzw. Thekazelltumor mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri wurde relativ häufig beobachtet und war Anlass für Erörterungen über eine bedingte karzinogene Wirkung des Follikelhormons (HARASZTI 26, LIMBURG 44, LARSON 41). NEVINNY-STICKEL (53) hat in einer Arbeit immerhin 130 so gelagerte Fälle zusammengestellt. Zur Frage der Tumorgenese durch hormonelle Einflüsse wird in späteren Abschnitten Stellung genommen.

Vermerkt sei noch, dass die Patientin den Eingriff überstanden hat und nach einer Röntgen-Nachbestrahlung, bei der im Bereich des Operationsgebietes eine effektive Herddosis von 4200 r T verabfolgt wurde in relativ befriedigendem Allgemeinzustand die Klinik verlassen konnte. Wenn der Zustand als relativ befriedigend bezeichnet wurde, soll darunter das subjektive Wohlbefinden und Beschwerdefreiheit der Patientin nach der Operation und Strahlenbehandlung, sowie eine Besserung des Herzbefundes einerseits, jedoch deutliche Verschlechterung der Zuckerstoffwechsellage und der Nachweis zweier Rundschatten in der Lunge andererseits, verstanden werden.

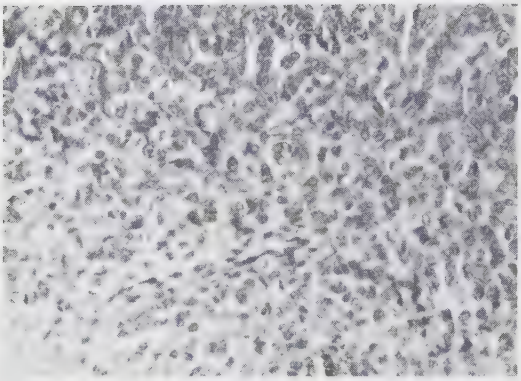


ABBILDUNG 1

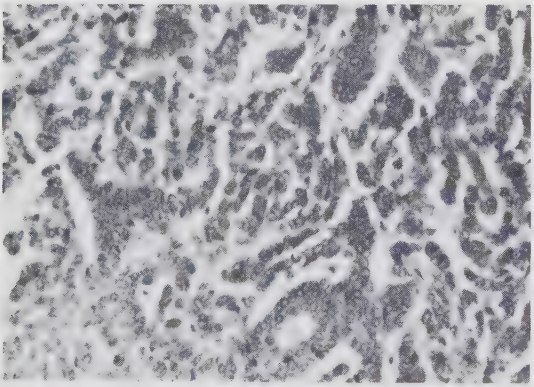


ABBILDUNG 2

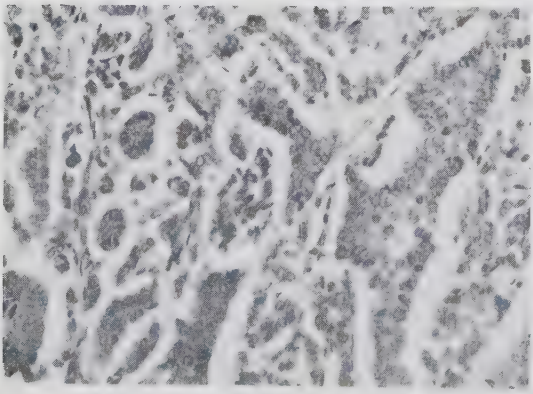


ABBILDUNG 3

ABBILDUNG 1 - 3

Ausschnitte aus dem Granulosazelltumor HE - Färbung, 200 fach

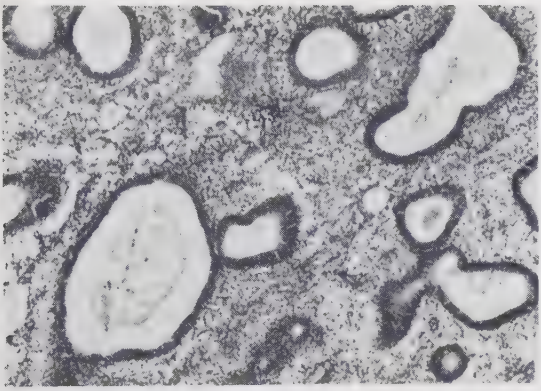


ABBILDUNG 4

Glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums
HE-Färbung, 120 fach

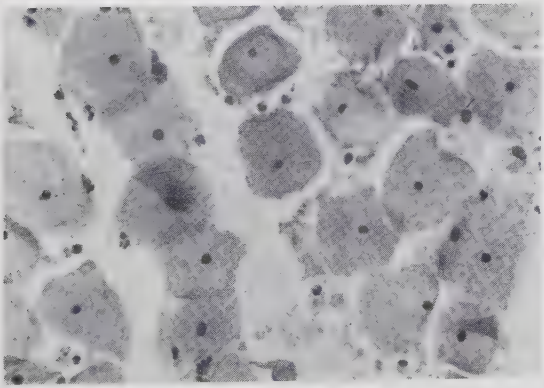


ABBILDUNG 5

Vaginalsmear ante op.
Papanicolaou-Färbung,
200 fach

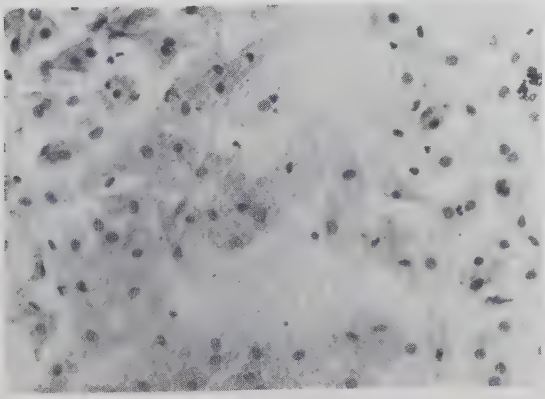


ABBILDUNG 6

Vaginalsmear post op.
Papanicolaou-Färbung,
200 fach

III. RETROPERITONEALE TUMORENTSTEHUNG

Die ungewöhnliche Lokalisation des Tumors warf zunächst die Frage auf, ob hier ein Recidiv, Metastase oder eine primär ektopische Entstehung vorlag. Wie aus der Anamnese ersichtlich, waren vor 20 Jahren die linken Adnexe wegen eines gutartigen papillären Cystadenoms entfernt worden. Ein Zusammenhang scheint im ersten Augenblick in Anbetracht des Zeitintervalls und des histologischen Befundes höchst unwahrscheinlich zu sein. Gerade den Granulosazelltumoren wird aber die Eigenschaft Spätrecidive zu bilden, zugeschrieben. So hat SCHULTZE (62) z.B. einen Fall von einem retroperitoneal gelegenen Recidivtumor nach 14 Jahren beobachtet. Bei SZATHMARY (67) findet sich ein Recidiv nach 15 Jahren. HABBE (25) beschrieb einen Rückfall nach 16 Jahren. Auf die Bildung retroperitonealer Sekundärtumoren an der Keimbahn noch nach vielen Jahren weist MARTIUS (45) hin. Die lange Zeitspanne und Lokalisation würden in dem hier zu untersuchenden Fall jedenfalls nicht gegen ein Recidiv sprechen. Leider ist aus vielen Arbeiten der Entstehungsort der Recidivgeschwülste nicht zu ersehen. Ob alle registrierten Rückfälle im strengen Sinn Recidive sind, erscheint fraglich. Nach HUECK (32) versteht man unter Recidiv die Erscheinung, dass ein örtliches Gewächs nach operativer Entfernung an der g l e i c h e n Stelle wieder auftritt, möglicherweise ausgehend von nicht vollständig entferntem, oder bei der Operation verschlepptem Geschwulstgewebe. Kann diese Möglichkeit ausgeschlossen werden, muss mit einer Neigung des betreffenden Mutterbodens zur Gewächsbildung gerechnet werden. Die Frage nach dem Mutterboden der Granulosa- und Thekazelltumoren soll im Rahmen der Histogenese erörtert werden.

Es bleibt noch die Frage zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen dem vor 20 Jahren entfernten Ovarialkystom und dem retroperitoneal gelegenen Granulosazelltumor denkbar ist. ALVES DE LIMA (1) und Mitarbeiter halten eine, wie sie schreiben, maligne Entartung eines Serocystadenoms in einen Granulosazelltumor für möglich. Andere Autoren haben Mischgeschwülste beobachtet, ohne eine gemeinsame Matrix anzunehmen und wiesen wie HUBER (30) auf die Kleinheit solcher hormonell aktiver Geschwulstkomponenten hin. Eine Follikelhormonüberproduktion von anderen Ovarialtumoren, als von Granulosazelltumoren lehnt KOVAĆS (39) ab und glaubt, dass hormonaktive Ovarialtumoren Mischgeschwülste sind und es nur von der Gründlichkeit der histologischen Bearbeitung abhängt, ob die Granulosakomponente aufgefunden wird. Nicht so extrem ist die Anschauung von HOFMANN (29), der für eine zusätzliche Oestrogenwirkung bei sogenannten hormonell inaktiven Eierstockgeschwülsten nicht grundsätzlich das Vorhandensein von Granulosa- oder Thekazelltumoren verantwortlich macht. Fälle von Ovarialtumoren, wie Pseudomucinkystome im Senium mit Proliferationszeichen am Endometrium und im Vaginalzellabstrich, die nach der Tumorentfernung verschwanden, kamen auch hier zur Beobachtung, ohne dass ein "Oestroblastom" gefunden wurde. Wie aus der Anamnese ersichtlich, bestand bei der Patientin eine Poly- und Hypermenorrhoe. Eine Änderung des Zyklusgeschehens erfolgte weder nach der Milzbestrahlung, noch

nach der Adnektomie. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte, die für einen Mischtumor mit Hyperfollikulinie bei der damaligen Operation, sprechen würden. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass eine fehlende Oestrogenaktivität nicht unbedingt einen Theka- oder Granulosazelltumor ausschliessen muss. Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Hirsutismus in Verbindung mit dieser Tumorgruppe wurde von BUSBY und ANDERSON (7) berichtet.

Das Vorkommen von Mischgeschwülsten und die Möglichkeit, eine hormonell aktive Geschwulstkomponente zu übersehen, soll nicht bezweifelt werden. Nachdem weder damals, noch jetzt in den Ovarien ein Granulosazelltumor gefunden wurde, müssen wir in unserem Fall von der Voraussetzung ausgehen, dass der festgestellte Granulosazelltumor primär retroperitoneal entstanden und nicht als Metastase oder Recidiv anzusehen ist. Hierzu sei vermerkt, dass bereits DUBRAUSZKY (16) einen retroperitoneal entwickelten Granulosazelltumor bei intakten Adnexen zitierte. So bleibt nun die Frage zu klären, ob eine retroperitoneale Entstehung auf Grund der Histogenese möglich ist.

IV. HISTOGENESE DER GRANULOSA- UND THEKAZELLTUMOREN

Die im Lauf der Jahre aufgetauchten Synonyma für die Granulosa- und Thekazelltumoren, wie Adenom des Graaf'schen Follikels, Folliculoma, Fibroma thecacellulare xanthomatodes ovarii, sowie ihre Einordnung in die Gruppe der feminisierenden Mesenchymome oder epithelialen Geschwülste lässt bereits die unterschiedliche Auffassung über deren Histogenese vermuten. Nach SCHRÖDER (61) und ROBINSON (57) haben die Granulosazelltumoren, oder nach der Terminologie der genannten Autoren die Folliculoma ihren Ursprung in differenzierten Granulosazellen, nämlich im Follikelepithel des Graaf'schen Follikels. Auf derselben Linie bewegt sich die Anschauung von McKAY (36) und Mitarbeitern, die auf Grund ihrer histologischen Beobachtungen am menschlichen Ovar eine abnormale Follikelatresie, nämlich persistierende Granulosazellen in atretischen Follikeln, für die Entstehung von Granulosazelltumoren annehmen. Die Thekazelltumoren leiten sie jedoch von einer kortikalen Stromahyperplasie des Ovars ab.

Nach einer anderen Theorie, vertreten von MEYER (46) entwickeln sich diese Tumoren aus embryonalen Resten - Granulosaballen -, die im späteren Leben unter gewissen Einflüssen proliferieren können. Seine Theorie stützt sich auf einen Fall, bei dem bei einer 45jährigen Frau in der Marksubstanz des Ovars ein isolierter granulosaähnlicher Zellhaufen gefunden wurde. Ähnliche Beobachtungen hat auch TeLINDE (69) beschrieben und hält diese Entstehungsart für möglich.

Eine weitere Theorie wurde von LI und GARDNER (42a) aufgestellt. Aus ihren tierexperimentellen Untersuchungen an Mäusen resultiert die Auffassung, dass die Granulosazelltumoren von proliferierten, eingewachsenen Keimepithelzellen, die

Thekazelltumoren gleichfalls vom Keimepithel oder von Granulosazelltumoren abstammen.

Nach FISCHL's (18) Theorie ist die Herkunft dieser Tumoren im Mesenchym zu suchen. Die Vertreter dieser Richtung, wie NOVAK (54), SCHILLER (59), DUBRAUSZKY (16 u. 17) und Mitarbeiter gestehen der ursprünglichen Mesenchymzelle des Ovars die Fähigkeit zu, das Stroma ovarii, sowie die Follikel- und Thekazellen zu bilden. Demzufolge entsprächen Granulosa- und Thekazelltumoren lediglich zwei Differenzierungsrichtungen einer gemeinsamen Matrix. Die mannigfachen histologischen Strukturen in diesen Tumoren könnten als Differenzierungsgrad aufgefasst werden. Von den vier Theorien

1. Entwicklung aus differenzierten Granulosazellen,
2. aus embryonalen Resten,
3. aus dem Keimepithel,
4. aus dem Mesenchym

erscheint letztere zur Erklärung der Histogenese für den hier zu untersuchenden Fall am besten geeignet. Bei der angenommenen prospektiven Potenz des ovariellen Mesenchyms lässt sich ein im retroperitonealen Bindegewebe entstehender Granulosazelltumor ohne weiteres denken.

Auch ontogenetische Erwägungen schliessen eine retroperitoneale Entstehung nicht aus. Entwicklungsgeschichtlich erstreckt sich die Keimdrüsenanlage anfänglich von der Brustgegend bis in die Lendengegend. Somit ist eine Lokalisation dieser Geschwülste in obenerwähntem Bereich ohne Schwierigkeit zu verstehen. Der grössere craniale Teil der Keimdrüsenanlage bildet sich zurück, nur der kleinere caudale Teil bleibt erhalten und wird zum Eierstock weiter entwickelt. Nicht vollständig zurückgebildete Abschnitte mesenchymalen Ursprungs kämen bei einer Tumorgenese als Mutterboden in Betracht.

Abschliessend kann gesagt werden, dass eine primäre retroperitoneale Entstehung von Granulosa- und Thekazelltumoren auf Grund ontogenetischer und histogenetischer Erwägungen sehr wahrscheinlich ist.

V. TIEREXPERIMENTELL ERZEUGTE GESCHWÜLSTE

A. durch Röntgenstrahlen

Die Resultate tierexperimenteller Studien, vor allem an Mäusen und Ratten, haben wertvolle Erkenntnisse und Anregungen zur Frage der Genese von Granulosa- und Thekazelltumoren erbracht. Durch verschiedene Methoden gelang es in kleinen Laboratoriumstieren, bei denen Spontantumoren des Ovars recht selten sind, experimentell Ovarialgeschwülste zu erzeugen. Als eine der Ersten haben FURTH und FURTH (19), sowie FURTH u. BUTTERWORTH (20) über die Entstehung von Ovarialtumoren bei Mäusen nach Röntgenbestrahlung berichtet. Diese Beobachtungen wurden in weiteren Versuchen von TRAUT u. BUTTERWORTH (73), GEIST, GAINES u.

POLLACK (21) und MÜHLBOCK (48) bestätigt. Um Vergleiche zwischen der tierexperimentellen und der menschlichen Tumorgenese ziehen zu können, muss auf die Versuchsbedingungen und Ergebnisse näher eingegangen werden.

Weibliche Mäuse erhielten entweder Röntgen-Ganzkörperbestrahlungen, oder Röntgenkontaktbestrahlungen der vor die Bauchhöhle verlagerten Ovarien (LICK, KIRSCHBAUM u. MIXER 43). Die übliche Dosierung schwankte zwischen 180 u. 500 r, wobei nach den Angaben der amerikanischen Autoren vorwiegend mit weicher Filterung gearbeitet wurde. Aus den Veröffentlichungen ist zu entnehmen, dass die Induktion von Ovarialtumoren von der Höhe der verabfolgten Röntgendosis weitgehend unabhängig ist, sondern nur eine Minimumdosis zur Voraussetzung hat. Ob die Bestrahlung im geschlechtsreifen oder im infantilen Alter erfolgt, ist für die Onkogenese nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Die Induktionszeit dieser Ovarialtumoren ist sehr lang und liegt zwischen 12 Monaten bis 2 Jahren und mehr, also gegen Ende eines Mauselebens. Die unter diesen Bedingungen erzielte Tumorquote wird mit ungefähr 50 % angegeben, gegenüber einer Spontantumorrate von 0,2 %. Die Ansichten über den tumorinduzierenden Effekt der Röntgenstrahlen weichen erheblich voneinander ab. Einige Autoren, wie TRAUT u. BUTTERWORTH (73) halten letzten Endes einen stumulierenden Effekt der Röntgenstrahlen für gegeben. MÜHLBOCK (48) hingegen lässt die Frage offen, ob die röntgeninduzierten Ovarialtumoren auf denselben Entstehungsmechanismus zurückzuführen sind, wie er für Geschwülste bei hormoneller Korrelationsstörung angenomen wird.

V. TIEREXPERIMENTELL ERZEUGTE GESCHWÜLSTE

B. durch hormonelle Korrelationsstörung

Die Auffassung von der hormonellen Korrelationsstörung als Ursache für die Entwicklung von Ovarialtumoren geht auf tierexperimentelle Untersuchungen von BISKIND u. BISKIND (4), LI u. GARDNER (42a) zurück. Die Versuchsanordnungen basieren auf der Tatsache, dass die Ovarialhormone bei Mäusen, Ratten, wie auch beim Menschen in der Leber, eine intakte Funktion vorausgesetzt, durch verschiedene chemische Prozesse, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, inaktiviert werden (TAYLOR 68). Eine einfache Methode, bei der die im Ovar produzierten Hormone direkt in die Leber gelangen und somit ihre Wirkung an den Erfolgsorganen, sowie auf die Hypophyse ausgeschaltet wird, haben GOLDEN u. SEVERINGHAUS (23) ausgearbeitet. Sie implantierten die Ovarien kastrierter Ratten in deren Omentum bzw. Milz. Dadurch werden die Sexualhormone über die Vena lienalis und Vena portae direkt in die Leber transportiert. Ein regulierender bzw. hemmender Effekt durch die im Ovar gebildeten Steroide auf die Hypophyse entfällt. Dabei ist es für unsere Überlegungen unerheblich, ob die rückläufige Steuerung der Hypophyse durch die Ovarialhormone direkt oder über ein Sex-

Zentrum im Zwischenhirn mittels neurohormonaler Impulse erfolgt. Diese Störung des endokrinen Gleichgewichts-Imbalance -, führt durch eine relative Überproduktion der gonadotropen Hormone im Hypophysenvorderlappen nach genügend langer Einwirkungsdauer zur Entwicklung von Ovarialtumoren in der Milz. Es sei darauf hingewiesen, dass die hormonelle Korrelationsstörung nicht aus der Hormonsynthese resultiert, sondern durch den Hormonabbau bedingt ist; denn das implantierte Ovar reagiert auf die tropen Hormone durchaus mit einer vermehrten Ausschüttung seiner Hormone, nur werden diese sofort wieder in der Leber abgebaut. Die Auffassung von der tumorinduzierenden Wirkung gonadotroper Hormone hat durch weitere Beobachtungen an Sicherheit gewonnen. Bei gleicher Versuchsanordnung (Implantation von Ovarialgewebe in die Milz) wurden keine Geschwülste beobachtet, wenn nach bilateraler Ovarektomie regelmässig Oestradiolbenzoat oder Testosteronpropionat verabfolgt wurde; wenn der Pfortaderkreislauf durch vascularisierte Adhaesionen im Implantationsgebiet umgangen werden konnte; wenn die Mäuse hypophysektomiert wurden. Wie zu erwarten, entwickelten sich nach nur unilateraler Ovarektomie keine Tumoren, ebensowenig bei nicht kastrierten Tieren, die Serumgonadotropin (PMS) erhalten hatten. PMS (pregnant mare serum) ähnelt in seiner biologischen Wirkung dem follikelstimulierenden Hormon (FSH) des Hypophysenvorderlappens. Bedingung für eine erfolgreiche Tumorgenese ist somit:

1. Überproduktion der gonadotropen Hormone (wahrscheinlich auch anderer Hypophysenvorderlappenhormone, wie STH)
2. Weitgehende Inaktivierung der im Übermass produzierten Ovarialhormone, bevor sie eine hemmende Wirkung auf die Hypophyse ausüben können.

Durch Parabioseversuche konnte MÜHLBOCK (48) nachweisen, dass eine Relation zwischen der Höhe der Hormonüberproduktion und der Tumorinduktionszeit besteht. Auf Grund weiterer Versuche durch KULLANDER (40), RANZ (55) kann es als gesichert gelten, dass tierexperimentell erzeugte Ovarialgeschwülste in der Milz auf eine langdauernde, vermehrte Stimulierung des implantierten Ovarialgewebes von Hypophysenvorderlappenhormonen zurückzuführen sind. Bemerkenswert sind noch folgende Beobachtungen. Versuche mit männlichen kastrierten Tieren ergaben gegenüber weiblichen kaum unterschiedliche Ergebnisse. Der Prozentsatz der Tumorrate ist sehr hoch und liegt ungefähr bei 90 %. Er variiert unter den einzelnen Mäuse- und Rattenfamilien. Diese Versuche gelingen nicht bei jeder Tierspezies, wie z.B. bei Goldhamstern, bei denen nur ein Teil des Follikelhormons in der Leber abgebaut wird und nur kleine, etwa dem normalen Ovar entsprechende Regenerate in der Milz beobachtet werden. In diesem Zusammenhang interessant und zum Verständnis der Tumorgenese aufschlussreich sind analoge Versuche mit transplantiertem Schilddrüsen- und Nebennierengewebe (DONTENWILL u. EDER 15). In die Milz implantiertes Nebennierengewebe wächst in der Regel nur dann, wenn beide Nebennieren vollständig entfernt wurden, wenn also durch ein absolutes Hormondefizit eine starke Stimulierung des transplantierten Nebennierengewebes erfolgt. Die Regenerate in der Milz entsprechen etwa der Grösse der entfernten Nebennierenrinden, nur vereinzelt über-

treffen sie die Grösse beider Nebennieren. Das transplantierte Schilddrüsengewebe ist bezüglich seines Wachstums nicht unbedingt von einer totalen Entfernung des Organs abhängig. Die Schilddrüsenregenerate in der Milz entsprechen in ihrer Grösse dem entfernten Organ. Aus diesen beiden Drüsengeweben entstehen im Gegensatz zum Ovarialsgewebe bei Implantation in die Milz auch nach Monaten bei vollständiger Entfernung der Ursprungsorgane keine Geschwülste, weil offenbar eine wesentliche und andauernde hormonelle Korrelationsstörung deshalb nicht entsteht, da die Leber die im Regenerat produzierten Hormone nicht abbaut. Daraus ist ersichtlich, wie unterschiedlich die Ansprechbarkeit der einzelnen Gewebe bei der Regeneration ist und dass traumatische Momente bei der Transplantation wahrscheinlich nicht geschwulstauslösend wirken (BÜNGELER u. DONTENWILL 6).

Die bei Versuchstieren sowohl durch Röntgenstrahlen, als auch durch hormonelle Korrelationsstörung induzierten Ovarialtumoren entsprechen morphologisch Granulosazelltumoren, Luteomen und Geschwülsten, die als tubuläre Adenome bezeichnet werden, sowie Mischtypen der drei genannten Formen. Während die tubulären Adenome von einwachsendem Keimepithel abgeleitet werden, konnte die Histogenese der übrigen Geschwülste auch durch die Tierversuche nicht endgültig geklärt werden. Die Luteome werden beim Menschen neben den Granulosa- und Thekazelltumoren nicht allgemein als eigene Gruppe anerkannt. Ob die Granulosa-Thekazelltumoren und Luteome als verschiedene Differenzierungsrichtungen (DUBRAUSZKY 16), oder als Differenzierungsgrad (RANZ 55) aufzufassen sind, ob die Luteome sich von den Granulosazelltumoren ableiten (LI u. GARDNER 42a), oder umgekehrt (RANZ 55), ist für unsere weiteren Überlegungen unwichtig. Die meisten Autoren nehmen jedenfalls für diese Geschwülste eine gemeinsame Matrix an.

Eine genaue Aufschlüsselung dieser experimentell erzeugten Geschwülste nach Gut- oder Bösartigkeit, kann aus den meisten Veröffentlichungen nicht erfolgen. LI u. GARDNER (42b) halten auf Grund der beobachteten Transplantierbarkeit der induzierten Granulosazelltumoren auf andere Tiere und der Fähigkeit, Metastasen zu setzen, eine Malignität für gegeben. MÜHLBOCK (48) schreibt, dass viele dieser Geschwülste zweifellos maligne Tumoren sind. FURTH u. BUTTERWORTH (20) halten die meisten, wenn nicht alle, von ihnen beobachteten Eierstockgeschwülste für gutartig. Eine wesentlich konkretere Auffassung vom Wesen dieser experimentell erzeugten Tumoren vertritt RANZ (55), der diesen Geschwülsten ein primäres, echtes autonomes Wachstum abspricht und gestützt auf die Anschauung BÜNGELER's u. DONTENWILL's (6) in ihnen hyperplasiogene Geschwülste sieht. Auf diesen Begriff wird in einem späteren Kapitel eingegangen. Schwierig ist die Entscheidung, in wie weit die tierexperimentellen Erfahrungen und Beobachtungen auf die Tumorgenese beim Menschen übertragen werden können.

VI. GENESE VON GRANULOSAZELLTUMOREN BEIM MENSCHEN

A. durch Radium-Röntgen-Bestrahlung

Bei dem zur Debatte stehenden Fall hatte sich die Patientin einmal vor 29 Jahren und einmal vor 11 Jahren einer Röntgenbehandlung unterzogen. Das erste Mal erhielt die Patientin sechs Milzbestrahlungen. Wenn auch die technischen Daten heute nicht mehr zu eruieren sind, darf angenommen werden, dass der Patientin insgesamt eine nicht unerhebliche Röntgendosis verabreicht und auch der jetzige Tumorentstehungsort davon betroffen wurde. Bei der zweiten Bestrahlung, die zur Dauermenolysierung erfolgte, wurde eine Röntgen-Ovarialdosis von 1200 r, eine relativ hohe Kastrationsdosis, verabfolgt. Nach der ersten Behandlung änderte sich das Zyklusgeschehen nicht. Die Patientin hatte später eine Spontangeburt und mehrere Aborte. Diesen Gegebenheiten ist keine allzu grosse Bedeutung beizumessen, da Fälle mit normalem Zyklusablauf, sowie Schwangerschaften bei Granulosazelltumor, bekannt geworden sind. (BUSBY u. ANDERSON 7). Auch bei Mäusen, die in den ersten Lebenstagen röntgenbestrahlt wurden, konnten zum Teil normale Schwangerschaften gesehen werden und doch entwickelten sich später in diesen Tieren Granulosazelltumoren. Man könnte daraus schliessen, dass bei schwanger gewordenen Tieren keine gröbere hormonelle Korrelationsstörung bestanden haben kann und somit für die Tumorgenese ein Strahleninsult anzunehmen wäre. TRAUT u. BUTTERWORTH (73), sowie FURTH u. BUTTERWORTH (20) glauben, auf Grund ihrer Tierversuche, an einen, wie sie schreiben, stimulierenden Effekt der Röntgenstrahlen.

In unserem Fall ist es sicherlich nicht zu einer wesentlichen Störung des hormonellen Gleichgewichtes durch die Röntgenbestrahlung der Milz gekommen. Die Lokalisation des Tumors, sowie die lange Zeitspanne zwischen Röntgentherapie und Geschwulstentstehung lassen an einen Strahleneffekt denken, bei dem ein mutativer Strahleninsult von Zellgeneration zu Zellgeneration weitergegeben wurde und es letzten Endes, vielleicht unter Mitwirkung anderer Faktoren, doch zur Tumorentwicklung kam.

Die zweite Röntgenbehandlung führte zu einer Dauermenolysierung. Bei der Höhe der Dosierung - 1200 r - kann man mit einem weitgehendsten Funktionsausfall des Ovars rechnen. Ausserdem ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Strahleninsultes, des bei der ersten Bestrahlung betroffenen Gewebes, nicht auszuschliessen. Daraus ergeben sich für einen angenommenen tumorinduzierenden Strahleneffekt durch die zweite Röntgenbehandlung folgende Möglichkeiten:

1. Hormonelle Korrelationsstörung,
2. Hormonelle Korrelationsstörung + Strahleninsult der ersten Behandlung,
3. Summation des Strahleninsultes aus beiden Röntgenbestrahlungen,
4. Summation des Strahleninsultes aus beiden Behandlungen + hormonelle Korrelationsstörung durch die zweite Bestrahlung.

Soweit die theoretischen Überlegungen über einen eventuellen tumorinduzierenden Strahleneffekt.

Die Erörterungen über einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Strahlenbehandlung und Tumorentstehung in der Gynäkologie reichen bis auf BUMM (5) zurück. In zahlreichen Arbeiten wurde zu diesem Fragenkomplex Stellung genommen. Auch heute kann dieses Kapitel noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Doch mehren sich die Berichte über das Auftreten benigner und maligner Geschwülste bei Frauen, die früher wegen gutartiger gynäkologischer Leiden röntgen- oder radiumbestrahlt worden waren. So fanden SPEERT u. PEIGHTAL (66), THORNTON u. CARTER (72), SPECHTER (63) eine auffallende Häufung von Uterussarkomen nach früherer Strahlenbehandlung. Die Quote dieser Fälle wird mit durchschnittlich 17 % aller Uterussarkomerkrankungen angegeben. Die Induktionszeit schwankte zwischen 12 und 15 Jahren. An einem grossen Krankengut konnte RIES (56) nachweisen, dass Frauen, welche wegen gutartiger Leiden intrauterin mit Radium behandelt wurden, später dreimal häufiger an Gebärmutterkrebs erkrankten (verglichen mit den Sterblichkeitsziffern des Uterus-Karzinoms in Oberbayern), als nicht "vorbestrahlte" Frauen. HUBER (31) und SPEERT (64) haben eine Anzahl von gutartigen und bösartigen Ovarialtumoren nach Radium-Röntgenbestrahlung zusammengestellt. Bei letztgenanntem Autor wird auch ein Granulosa- und ein Thekazelltumor (Thecoma) aufgeführt.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, ob für Granulosa- und Thekazelltumoren ein tumorinduzierender Strahleneffekt festzustellen ist. TRAUT u. BUTTERWORTH (73) haben auf zwei Fälle hingewiesen. Über einen Granulosazelltumor bei einer 59jährigen Patientin, die vor 20 Jahren zweimal eine Röntgenkastrationsdosis erhalten hatte, berichtet MÜLLER (52). Einen Granulosazelltumor bzw. eine Mischgeschwulst -Granulosazelltumor+ papilläres Cystadenom - haben TYRONE u. WEED (74) bei einer 71jährigen Frau beobachtet, die vor 12 Jahren wegen eines Zervixkarzinoms mit insgesamt 3600 mgelh Radium behandelt worden war. Einen weiteren Fall haben McKAY und Mitarbeiter (36) veröffentlicht. Hierbei wurde die Patientin nicht wegen eines Leidens behandelt, war aber mit 30 Jahren einer grösseren Strahlenbelastung ausgesetzt. Nach 8 Jahren wurde ein Granulosazelltumor festgestellt. Bei den beiden Fällen von SPEERT (64) handelte es sich einmal um einen Granulosazelltumor bei einer 51jährigen Frau, die vor 6 Jahren wegen Blutungen mit einer intrauterinen Radiumeinlage - 1800 mgelh - behandelt worden war. Dazu sei vermerkt, dass die ursprüngliche histologische Diagnose auf Cystadenocarcinoma lautete und erst später in cystischer Granulosazelltumor berichtigt wurde. Im anderen Fall wurde ein Thekazelltumor bei einer 73jährigen Frau beobachtet, die vor 25 Jahren wegen Blutungen mit einer intrauterinen Radiumeinlage - 1800 mgelh - behandelt worden war. Derselbe Autor hat in seiner Veröffentlichung auf 21 publizierte Fälle von feminisierenden Tumoren des Ovars nach Radium- bzw. Röntgenbehandlung hingewiesen. Er glaubt, dass bei einigen dieser 21 Fälle bereits vor der Strahlenbehandlung ein Granulosa- oder Thekazell-

tumor bestand und die Geschwulst nicht palpiert, oder als Uterus myomatosus fehldiagnostiziert wurde. Auf solche Fehldeutungen hat auch GORDON (24) an Hand von zwei Fällen aufmerksam gemacht. MICHEL u. WOLF (47) beschrieben einen Fall unter dem Titel "Granulosazelltumor als Ursache durch Radium- und Röntgenkastration nicht stillbarer Uterusblutung", aus dem bereits der richtige Sachverhalt zu ersehen ist. Auch hier bestand bereits vor der Radium- und der zwei Jahre später erfolgten Röntgenbehandlung ein Granulosazelltumor, der aber erst ein Jahr später palpiert werden konnte. Die Zahl der bekannten und von uns erwähnten Fälle von Granulosa- und Thekazelltumoren nach Radium-Röntgen-Bestrahlung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Veröffentlichungen beziehen sich fast ausschliesslich auf Einzelfälle. Grössere Statistiken existieren nicht. Angesichts der vorliegenden Literatur ist es nicht möglich, brauchbare Zahlenangaben zu machen. Selbst ausgehend von der Voraussetzung, dass einige Geschwülste dieser Gruppe fälschlicherweise als Karzinom, Sarkom, Fibrom u.a. klassifiziert wurden, gehen wir jedoch in der Annahme nicht fehl, dass die Quote der möglichen strahleninduzierten Granulosa- und Thekazelltumoren unter 1 % liegt, also durchaus im Bereich der rein zufällig zu erwartenden Häufigkeit. Im Gegensatz zu den tierexperimentellen Ergebnissen konnte bisher beim Menschen keine signifikante Häufung von Granulosa- oder Thekazelltumoren nach Bestrahlung festgestellt werden.

So sehr sich auch in unserem Fall die Vermutung aufdrängt, dass zwischen der zweimaligen Röntgenbehandlung und Tumorbildung ein ätiologischer Zusammenhang besteht, kann die Möglichkeit eines tumorinduzierenden Strahleneffektes auch für unseren Fall, auf Grund der klinischen Erfahrungen, nur mit allen Vorbehalten in Betracht gezogen werden. Nachdem der Beweis weder für noch gegen einen Kausalnexus -Strahleninsult-Tumorbildung - erbracht werden konnte, bleibt zu prüfen, welche anderen Faktoren zur Tumorentwicklung geführt haben könnten.

VI. GENESE VON GRANULOSAZELLTUMOREN BEIM MENSCHEN

B. durch hormonelle Korrelationsstörung

Auf Grund der Tierversuche ist es nahe liegend, bei der Suche nach anderen tumorinduzierenden Faktoren auch beim Menschen nach hormonellen Korrelationsstörungen zu fahnden. Gerade in der Gynäkologie ist der Fragenkomplex hormonelle Korrelationsstörung-Entstehung von Geschwülsten und Hyperplasien, wie Myome, Endometriosen, Schleimhauthyperplasien schon oft zur Diskussion gestellt worden. Es sei hier nur auf die Arbeit von THIESSEN (71) hingewiesen, bei der bereits aus dem Titel "Die hormonreceptorische Tumorentstehung als Ausdruck einer dienzephal-hypophysären Regulationsstörung und Grundlage einer gerichteten Hormontherapie" die Auffassung des Autors zu ersehen ist.

Bei Durchsicht der publizierten Fälle von Granulosa- und Thekazelltumoren

nach Angaben über Erkrankungen und Störungen des endokrinen Systems, wie z.B. Hypergonadotropie, Nebennieren- u. Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes, Hypophysenadenome, vor der Tumorbildung konnten diesbezüglich nur sehr wenig Mitteilungen gefunden werden. Ob beim Menschen nun tatsächlich in so geringem Masse wesentliche, unphysiologische hormonelle Korrelationsstörungen bei der Genese von Granulosa- und Thekazelltumoren auftreten, oder der Nachweis Schwierigkeiten bereitet, oder zu wenig darauf geachtet wurde, müsste durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Fast regelmässig wurde über das Zyklusgeschehen, Geburten Abgänge berichtet, sowie über Blutungsstörungen, die meistens als Tumorfolge und nicht als Zeichen einer primären hormonellen Dysregulation aufzufassen sind.

In unserem Fall war die Menarche mit 12 Jahren eingetreten; der Zyklusablauf wurde mit ca. 21 Tagen angegeben; die Blutungsdauer 8 - 10 Tage; die Intensität verstärkt, sowie dysmenorrhoeische Beschwerden. Die Patientin hatte mit 39 Jahren einen Spontananpartus, sowie vor und nach der Geburt insgesamt vier Abortus. Nähere Einzelheiten über die Ursache der vier Abgänge konnten nicht mehr eruiert werden. Bekannt ist lediglich die Blutgruppe der Patientin mit der Formel A B Rh+. Eine Rhesusincompatibilität dürfte somit ausscheiden. Mit 44 Jahren erfolgte eine Abrasio wegen praeklimakterischer Metrorrhagien. Die histologische Untersuchung zeigte das Bild einer funktionslosen Schleimhaut. Auf Grund dieser Daten kann man am ehesten eine ovarielle Dysfunktion im Sinne einer absoluten oder relativen Corpus-luteum-Hormoninsuffizienz bei anfänglicher Genitalhypoplasie vermuten. Der Beweis für eine gesteigerte Hypophysentätigkeit mit vermehrter Gondotropinausschüttung kann daraus jedenfalls nicht abgeleitet werden. Die Röntgenkastration im Alter von 45 Jahren ist als wesentlicher Einschnitt in den Lebensrhythmus und in das hormonale Geschehen der Patientin zu werten, zumal bei der Höhe der Kastrationsdosis mit einem weitgehendsten Funktionsausfall des Ovars und somit mit dem Wegfall einer Bremswirkung auf die Hypophyse zu rechnen war.

Sicherlich liessen sich genügend Frauen mit ähnlicher Anamnese finden, einschliesslich Röntgenkastration, bei denen sich später kein Granulosazelltumor entwickelte. Wie bereits angedeutet, lassen die unterschiedlichen Resultate im Tierversuch unter den einzelnen Tierspezies, Tierstämmen und -familien auf einen weiteren Faktor bei der Tumorgenese schliessen, nämlich auf eine wahrscheinlich genetisch festgelegte Disposition zum Geschwulstwachstum.

Nach der Röntgenkastration kam es zu Störungen, die auf eine Funktionssteigerung des Hypophysenvorderlappens hinweisen könnten. Ein Jahr nach der Strahlenbehandlung wurde ein Diabetes mellitus festgestellt. Im ersten Moment mag der Zusammenhang Diabetes -Granulosazelltumor vielleicht etwas weit hergeholt erscheinen, doch dazu folgendes. Wie aus der Familienanamnese bekannt, bestand bei der Mutter ein Diabetes mellitus. Nach der zur Zeit herrschenden Meinung handelt es sich beim menschlichen Diabetes um eine Erkrankung der in der überwiegen-

den Mehrzahl eine recessiv-erbliche Unterwertigkeit des Inselsystems des Pankreas zu Grunde liegt. Die Manifestation des Diabetes bei der Patientin ein Jahr nach der Röntgenkastration findet in der Literatur genügend Parallelen. Nach HEVELKE u. SEIGE (28), JORES (33) ist die Menopause als Prädilektionszeit für das Auftreten eines Diabetes mellitus anzusehen. Dabei dürfte zum Teil der Ausfall der hemmenden Wirkung der Sexualhormone auf die Hypophyse eine Rolle spielen, der zum Übergewicht kontrainsulärer Faktoren führt, zum Teil wohl auch eine primäre Steigerung der Hypophysenvorderlappenfunktion (HEINSEN 27). Vom Zeitpunkt der Zuckererkrankung bis zur Operation 1961 wurden von der Patientin, trotz der von ihr grosszügig gehandhabten Insulin- und diätetischen Behandlung, keine Zeichen einer gröberen Stoffwechselentgleisung bemerkt. Wie bereits angegeben, lagen ante op. die Blutzuckerwerte um 260 mg% bei einer täglichen Insulindosis von 40 I.E. und entsprechender Diät. Postoperativ stiegen die Werte mit geringen Tagesschwankungen auf durchschnittlich 350 mg% an und blieben trotz Erhöhung der Insulindosis unbeeinflusst. Bei der späteren speziellen Diabetesbehandlung wurde die Insulindosis bis auf 110 I.E. gesteigert. Auch nach dem eigenmächtigen abrupten Absetzen der Insulinbehandlung durch die Patientin blieben die Blutzuckerwerte zwischen 350-380 mg%. Wegen Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals musste der Versuch einer Umstellung der Patientin auf perorale Präparate der Sulfanylharnstoffreihe abgebrochen werden.

Aus diesen Angaben ist zu ersehen, dass eine familiäre Disposition vorhanden war, die Krankheit mit 46 Jahren, also 1 Jahr nach der Röntgenkastration, manifest wurde, eine stabile Stoffwechsellage bestand, lediglich nach der Operation ein Anstieg des Blutzuckerspiegels erfolgte und eine, wenn nicht absolute, so doch erhebliche Insulinresistenz vorlag. Diese Beobachtungen lassen sich zusammen mit dem pyknischen Habitus -vor allem Stammfettsucht-, der Hypertonie, sowie dem Fehlen hyperthyreotischer Zeichen zwanglos in das Bild des Gegenregulationsdiabetes einfügen. Für unsere Betrachtungen sei es erlaubt von der vereinfachten Vorstellung auszugehen, dass dem menschlichen Diabetes eine hormonale Gleichgewichtsstörung zwischen Insulin und Glukagon zu Grunde liegt und zwar durch Verschiebung der Zellrelation zwischen den insulinproduzierenden B-Zellen des Inselsystems und den glukagonproduzierenden A-Zellen, zugunsten der A-Zellen. Die den A-Zellen zugeschriebene hyperglykämisierende Substanz Glukagon -identisch mit dem "Hyperglycaemic-glycogenolytic factor (HGF)"- ist in ihrer Funktion, sowie ihrer Einordnung in die Gruppe der Hormone noch umstritten. -Bei der kaum übersehbaren Fülle des modernen Diabetesschrifttums wird hier nur auf die zusammenfassenden Arbeiten von HEINSEN (27), THANNHAUSER (70) und DENNIG (10) Bezug genommen. -

Eine hormonelle Korrelationsstörung kann einmal basieren auf einer anlagemässigen Unterwertigkeit des B-Zellapparates, die von einem bestimmten Zeitpunkt ab und vielleicht unter der zusätzlichen Einwirkung von B-zellschädigenden Momenten, zum Nachlassen der Insulinproduktion und damit zu einem absoluten Insu-

linmangel führt, auch bei normalem Verhalten der "Insulinantagonisten". Andererseits ist durch vermehrte Bildung kontrainsulärer Hormone eine Störung des hormonellen Gleichgewichtes und zwar im Sinne eines relativen Insulinmangels denkbar. Gerade bei einer hereditären Schwäche der B-Zellen sind diese nicht mehr imstande die kontrainsulären Kräfte der Hypophyse und möglicherweise auch des A-Zellsystems zu kompensieren. Die zuletzt aufgezeigte Deutung lässt sich im Hinblick auf die Anamnese der Patientin am besten auf unseren Fall übertragen.

Zu den kontrainsulären Wirkstoffen, und darin stimmen fast alle Autoren überein, zählt das im Hypophysenvorderlappen gebildete adreno-corticotrope Hormon (ACTH) und vor allem das Wachstumshormon (somatotropes Hormon = STH), wobei noch ungeklärt ist, ob der angenommene diabetogene oder auch A-zytotrope Faktor mit dem STH identisch oder nur eng mit ihm gekoppelt ist.

Es gibt genügend Beispiele, die auf einen Zusammenhang Hypophysenhormone-Diabetes hinweisen. Seien es tierexperimentelle Versuche, oder die beobachteten Besserungen diabetischer Stoffwechselstörungen bzw. Beseitigung einer Insulinresistenz beim Menschen durch eine, auf die Hypophyse gerichtete Therapie. Auch in der Geburtshilfe wurde der Fragenkomplex Diabetes-Wachstumshormon im Zusammenhang mit der Geburt von Riesenkindern diabetischer und prädiabetischer Mütter erörtert (BACH u. KONRAD 3). Nach KATSCH (34) ist sowohl die Entwicklung von Riesenkindern, als auch die Manifestation eines Diabetes bei den Müttern auf eine vermehrte Produktion von STH zurückzuführen. Veröffentlichungen wie die von LINK (75) unter dem Titel "Progredientes eosinophiles Hypophysenadenom als Ursache eines tödlichen Diabetes mellitus" geben weitere Hinweise. Die oft beobachtete Kombination eines Diabetes mellitus mit einer Akromegalie, dem klassischen Fall einer Erkrankung durch Überproduktion somatotropen Hormons, ist hinreichend bekannt. Die Hauptfunktion des Wachstumshormons ist nun nicht sein kontrainsulärer Effekt, sondern eine stumulierende Wirkung auf die Bindegewebszellen. Es fördert die Wundheilung und wird für die häufigen Fibrome, Keloide und das Bindegewebswachstum verantwortlich gemacht, wie man es bei der Akromegalie beobachtet (ASBOE-HANSEN, IVERSEN u. WICHMANN 2). Die von DONTENWILL (13) im Tierexperiment beobachteten Gewebshyperplasien nach STH-Gaben an den lymphatischen, wie auch an anderen Organen, infolge des chronischen Wachstumsreizes, die beim hypophysektomierten Tier fehlten (Myome, Fibrome, Granulosazelltumoren), deuten auf einen Einfluss des somatotropen Hormons bei der Entstehung hyperplasiogener Geschwülste hin. Der von GERSTEL (22) beschriebene Fall einer Akromegalie mit multiplen Tumoren der innersekretorischen Drüsen, oder der bei KLÖPPNER (38) aufgeführte Fall von Akromegalie und Uterus myomatosus im Klimakterium und vor allem die Veröffentlichung SPEERT's (65) einer Akromegalie mit Granulosazelltumor sind im Rahmen unserer Betrachtungen weit mehr als nur interessante Zufallsbefunde.

Auf Grund dieser Beobachtungen und Überlegungen kommen wir in unserem Fall zu der Annahme, dass die Entstehung und Wachstum des Granulosazelltumors,

wie auch die Manifestation des Diabetes mellitus durch die gleiche hypophysäre-hormonelle Störung entscheidend gefördert wurde, wobei wir dem somatotropen Hormon eine besondere Bedeutung zuerkennen möchten. Dies erscheint umso verständlicher, wenn man die Granulosa- und Thekazelltumoren als Geschwülste mesenchymalen Ursprungs auffasst.

Der Anstieg der Blutzuckerwerte nach der Tumorexstirpation bestärkt uns in der Annahme von dem Einfluss der Hypophyse auf das ganze Krankheitsgeschehen. Nach der Entfernung des Granulosazelltumors kam es zu einem Abfall des Follikelhormons, der im Vaginalsmear deutlich zu ersehen war, und somit zum Wegfall einer Bremswirkung auf die Hypophyse. Unserer Theorie zufolge musste mit einer weiteren Steigerung der Hypophysenvorderlappentätigkeit und damit mit einer Verschlechterung der Zuckerstoffwechsellage gerechnet werden. Leider müssen wir in unserem Fall aber auch befürchten, dass der für die Tumorentstehung wesentliche, vielleicht entscheidende Faktor durch unsere bisherige Therapie -Operation und Nachbestrahlung- nicht ausgeschaltet wurde, sondern vielmehr in verstärktem Masse weiterbesteht. Zu den Untersuchungsbefunden noch folgendes. Das Vaginalzellbild post op. (s. Abb. 6) entspricht nach der Einstufung von MUTH (50) dem androgenen Typ in der Menopause. Im Röntgenbild sind keine anatomischen Veränderungen im Bereich der Sella turcica zu erkennen, die auf ein Hypophysenadenom hinweisen würden. Fehlende anatomische Veränderungen schliessen jedoch eine Überfunktion der Hypophyse nicht aus.

In einem individuellen Fall wird man niemals mit Sicherheit einen kausalen Zusammenhang beweisen können; doch glauben wir auf Grund unserer Ausführungen, dass hormonellen Dysregulationen eine wesentliche Bedeutung bei der Genese von Granulosazelltumoren zukommt.

VII. DIGNITÄT DER GRANULOSAZELLTUMOREN

Wenn eingangs die Granulosa- und Thekazelltumoren den Ovarialkarzinomen gegenübergestellt wurden, war dies ein willkürlicher Akt und sollte nicht ihre Einordnung in die Kategorie der malignen Geschwülste bedeuten. In der Literatur (BUSBY u. ANDERSON 7, MUTH u. STOLL 51, DOCKERTY 12, LARSON 41) wird unter Berücksichtigung der 5 Jahre-Überlebenszeit die Malignitätsquote dieser Tumorgruppe mit durchschnittlich 25 % angegeben. Nach längerer Beobachtungszeit erhöht sich der Prozentsatz. Im neueren Schrifttum zeichnet sich die Tendenz ab, diese Geschwülste unter den Genitalmalignomen aufzuführen. Nach seinen letzten Beobachtungen glaubt HABBE (25) seine früher vertretene Auffassung von der relativen Gutartigkeit der Granulosazelltumoren revidieren zu müssen.

Die Prognose ist in unserem Fall nach der herkömmlichen Anschauung als ungünstig zu bezeichnen. Der makroskopische Aspekt des zerfallenden, markig-weichen Tumors, die beiden Rundschatten in der Lunge, welche in Zusammenhang mit der Grundkrankheit mit grosser Wahrscheinlichkeit als metastatische Absiedlun-

gen anzusehen sind, lassen einen bösartigen Charakter des Granulosazelltumors befürchten. Bei den verdächtigen Stellen in der Lunge handelt es sich um einen daumennagelgrossen Rundschatten im Bereich des rechten lateralen Zwerchfellrippenwinkels und um einen walnussgrossen, scharfrandigen Rundschatten im linken Oberfeld, der in den letzten Monaten um knapp 1 cm im Durchmesser zugenommen hat. Wie bereits beschrieben, war im Vaginalzellabstrich (s. Abb. 6), der ein feiner Indikator für oestrogene Einflüsse am Vaginalepithel ist (MUTH 50), keine Follikelhormonwirkung zu erkennen. Es muss daher angenommen werden, dass die beiden Lungentumoren hormonell inaktive Geschwülste sind. Da kein anderer möglicherweise metastasierender Tumor, wie Mammakarzinom, gefunden wurde und auch ein Tuberkulom auszuschliessen war, sind wir berechtigt, in diesen Rundschatten der Lunge Metastasen des Granulosazelltumors zu vermuten.

Trotzdem müssen wir nach unseren bisherigen Überlegungen die Granulosazelltumoren als primär gutartige Tumoren betrachten, wobei noch zu erwägen ist, ob die Bezeichnung Tumor nicht besser durch den von BÜNGELER (6) geprägten Begriff der hyperplasiogenen Geschwulst zu ersetzen wäre. In unseren Ausführungen wurde als wichtiger Faktor bei der Genese von Granulosazelltumoren eine hormonelle Regulationsstörung im Sinne einer Überproduktion von Hypophysenvorderlappenhormonen angenommen. Wenn wir uns die Anschauung BÜNGELER's (6) zu eigen machen, würde das auf unseren Fall übertragen bedeuten: Der Granulosazelltumor ist eine, durch verstärkte hormonelle Gewebsstimulierung ausgelöste, gutartige-hyperplastische Gewebswucherung, also eine regulierte, abhängige Wachstumsstörung. Es soll hier unbestritten bleiben, dass einige Granulosazelltumoren echten malignen Geschwülsten mit allen Merkmalen der Autonomie, sowohl im örtlichen destruierenden Wachstum, wie auch in Bezug auf metastatische Absiedlung, gleichzusetzen sind. Nach der heute herrschenden Meinung, sind die Hormone, wir denken hier vor allem an wachstums- bzw. proliferationsbegünstigende Hormone (somatotropes Hormon, Follikelhormon, Desoxycorticosteron), nicht den kanzerogenen Stoffen der Kohlenwasserstoffreihe (Benzpyren u.a.) gleichzustellen. Den Hormonen wird ein bedingt karzinogener Effekt, also eine bedingt krebsauslösende bzw. krebsbegünstigende Wirkung zugeschrieben (BUTENANDT 9, KAUFMANN u. MÜLLER 35). Die krebsbegünstigende Wirkung der Proliferationshormone ist dabei nicht spezifisch, sondern kommt nur einem "Realisationsfaktor" bei der Geschwulstentstehung gleich. Je stärker ein Hormon das Wachstum und den Zellstoffwechsel fördert (z.B. das Wachstumshormon), umsomehr fördert es die Bereitschaft zur autonomen Umwandlung der Zelle (BÜNGELER 6, DONTENWILL 14). Letztgenannter Autor unterscheidet streng zwischen der Auslösung gutartiger Neubildungen durch verstärkte hormonelle Gewebsstimulierung und der bedingt krebsauslösenden Wirkung der Hormone. Vorbedingung für die autonome Transformation der Zellen durch hormonelle Wachstumsbeeinflussung ist nach Ansicht DONTENWILL's (14) die genetisch festgelegte Bereitschaft zum malignen Wachstum. Mit dieser Deutung lässt sich das unterschiedliche Verhalten der Granulosazelltumoren einleuchtend erklären.

Diese Gedankengänge auf die Praxis angewandt, würden bedeuten, dass unser therapeutisches Bestreben neben der heute üblichen Standardtherapie -Operation und Nachbestrahlung- auf die Ausschaltung der Tumordisposition und der verstärkten hormonellen Gewebsstimulierung bedacht sein müsste. Mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln kann eine genetisch festgelegte Disposition zum malignen Wachstum weder erfasst, noch beeinflusst werden. Es darf hier eingefügt werden, dass die Beurteilung der Dignität von Granulosazelltumoren nach histologisch-pathologischen Gesichtspunkten nur von zweifelhaftem Wert ist (MUTH u. STOLL 51, BUSBY u. ANDERSON 7). Die Ausschaltung der hormonellen Dysregulation könnte durch eine auf die Hypophyse gerichtete Therapie gelingen.

Solange diese hormonelle Gewebsstimulierung auf reaktionsbereites Gewebe einwirken kann, in diesem Zusammenhang ist die hier beobachtete retroperitoneale Entstehung eines Granulosazelltumors von Interesse, muss mit "Recidiven" gerechnet werden. Demzufolge ist die, den Granulosazelltumoren zugeschriebene Eigenschaft Spätrecidive zu bilden, weder eine Eigenschaft dieser Geschwülste, noch ein schlüssiger Beweis für deren Bösartigkeit. Wahrscheinlich ist nicht nur in den Ovarien, sondern auch im Bereich der ehemaligen embryonalen Keimdrüsenanlage reaktionsbereites Gewebe vorhanden. Auf die lange Tumorinduktionszeit wurde bereits hingewiesen.

Nach der hier vertretenen Meinung sind die Granulosazelltumoren, durch verstärkte hormonelle Gewebsstimulierung ausgelöste, gutartige hyperplastische Gewebswucherungen, die bei einer genetisch festgelegten Disposition bösartigen Charakter annehmen können.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand eines Falles von Granulosazelltumor wurde versucht, die für eine Geschwulstgenese wichtigen Faktoren aufzuzeigen.

Es wurde auf die Frage der tumorinduzierenden Wirkung von Röntgenstrahlen und hormonellen Regulationsstörungen eingegangen, wobei hormonellen Korrelationsstörungen eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung von Granulosazelltumoren zuerkannt wurde.

Ausserdem wurde zur Frage der Dignität der Granulosazelltumoren Stellung genommen. Nach der hier vertretenen Meinung sind die Granulosazelltumoren primär gutartige Geschwülste, die nur unter bestimmten Voraussetzungen maligne entarten können.

Am Schluss meiner Ausführungen sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Otmar BAUER für die Überlassung des Themas und liebenswürdige Beratung bei der Abfassung der Arbeit geziemend zu danken.

IX. LITERATURÜBERSICHT

1. Alves de Lima O., Maluf E.A. u. Pasqualucci M.:
Tumor de celulas da granulosa e cistoadenoma seroso papilofero coexistindo no mesmo ovario.
Rev. gynec. Rio 98:267, 1956; ref. Richter H. Zbl. f. Gynäk. 81:1695, 1959

2. Asboe-Hansen G., Iversen K. u. Wichmann R.:
Malignant exophthalmus.
Acta endocrin. 11:376, 1952

3. Bach H.G. u. Konrad U.:
Die Geburt von Riesenkindern.
Geburtsh. u. Frauenh. 21:929, 1961

4. Biskind G.R. u. Biskind M.S.:
Development of tumors in the rat ovary after transplantation into the spleen.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 55:176, 1944

5. Bumm E.: Über Röntgenkarzinome bei der Frau.
Zschr. f. Geb. u. Gynäk. 86:445, 1923

6. Büngeler W. u. Dontenwill W.:
Hormonell ausgelöste geschwulstartige Hyperplasien, hyperplasiogene Geschwülste und ihre Verhaltungsweisen.
Dtsch. Med. Wschr. 84:1885, 1959

7. Busby T. u. Anderson W.:
Feminizing mesenchymomas of the ovary.
Am. J. Obst. u. Gynec. 68:1391, 1954

8. Busse O. u. Soergel W.: Bericht über 800 maligne Erkrankungen des weiblichen Genitales der Jahre 1947 - 1952.
Geburtsh. u. Frauenh. 19:201, 1959

9. Butenandt A.: Zur physiologischen Bedeutung des Follikelhormons und der östrogenen Wirkstoffe für die Genese des Brustdrüsenkrebses und der Therapie des Prostatakarzinoms.
Dtsch. Med. Wschr. 75:5, 1950

10. Dennig H.: Lehrbuch der inneren Medizin.
Bd. I. S. 480 Verlg. Georg-Thieme, Stuttgart 1957

11. Diddle A.W.: Granulosa and theca cell ovarian tumors prognosis.
Cancer 5:215, 1952

12. Dockerty M.B. : Ovarian neoplasms.
A Collèctiv review of the recent literature.
Internat. Abstr. Surg. 81:179, 1945

13. Dontenwill W. : Die Bedeutung hormonaler Einflüsse für die Entstehung und Wachstum bösartiger Geschwülste.
Münch. Med. Wschr. 97:210, 1955

14. Dontenwill W. : Die Bedeutung der Hormone für die Geschwulstentstehung.
Zbl. f. Gynäk. 1961 (im Druck)

15. Dontenwill W. u. Eder M. :
Histogenese und biologische Verhaltungsweise hormonell ausgelöster Geschwülste.
Beiträge Path. Anat. 120:270, 1959

16. Dubrauszky V. : Neue Gesichtspunkte zur Histogenese, Morphologie und Funktion der Arrhenoblastome, sowie der Granulosa- und Thekazelltumoren.
Arch. f. Gynäk. 176:726, 1949

17. Dubrauszky V. u. Massenbach W. :
Zur Genese der weibliches Sexualhormon bildenden Ovarialtumoren.
Arch. f. Gynäk. 176:59, 1949

18. Fischl A. : Über die Entwicklung der Keimdrüsen des Menschen.
Zschr. f. d. ges. Anat. 92:34, 1930

19. Furth J. u. Furth O.B. : Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with x-rays.
I. Incidence and types of neoplasms. Am. J. Cancer 28:54, 1936

20. Furth J. u. Butterworth J.S. :
Neoplastic dieseases occuring among mice subjected to general irradiation with x-rays.
II. Ovarian tumors and associated lesions.
Am. J. Cancer 28:66, 1936

21. Geist S.H., Gaines J.A. u. Pollack A.D. :
Experimental biologically active ovarian tumors in mice. Histogenesis and relationship to similar human ovarian tumors.
Am. J. Obst. u. Gynec. 38:786, 1939

22. Gerstel G. : Über multiple Tumoren der Drüsen mit innerer Sekretion bei einem Akromegalen.
Frankf. Zschr. f. Path. 52:485, 1938

23. Golden J. B. u. Severinghaus E. L. :
Inactivation of estrogenic hormone of the ovary by the liver.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 39:361, 1938

24. Gordon O. A. : Discussion of Traut H. F. and Butterworth J. S.
Am. J. Obst. u. Gynec. 34:1005, 1937

25. Habbe K. : Über die Prognose der Granulosazelltumoren.
Geburtsh. u. Frauenh. 17:254, 1957

26. Haraszti A. : Über Beziehungen zwischen feminisierenden Ovarialtumoren und Gebärmutterkrebs.
Frankf. Zschr. f. Path. 69:123, 1958

27. Heinsen H. A. : Die Zuckerkrankheit.
Klinik d. Gegenwart Bd. 2:571 u. E 639 Verlg. Urban-Schwarzenberg 1956 u. 58

28. Hevelke u. Seige K. : Über den Einfluss weiblicher Keimdrüsenhormone auf Manifestation und Verlauf des Diabetes mellitus.
Geburtsh. u. Frauenh. 19:730, 1959

29. Hoffmann D. : Zur Frage der Beeinflussung des Endometriums durch extrauterine Genitaltumoren im kleinen Becken.
Arch. f. Gynäk. 194:322, 1961

30. Huber H. : Genitalcarcinom und Ovarium.
Arch. f. Gynäk. 183:457, 1953

31. Huber H. : Tumorbildung am Genitale nach Röntgenkastration.
Arch. f. Gynäk. 193:268, 1959

32. Hueck W. : Morphologische Pathologie.
S. 252 Verlg. Georg-Thieme Leipzig 1937

33. Jores A. : Das Inselorgan, insbesondere seine Beziehung zum weiblichen Geschlechtssystem.
Seitz-Amreich 2. Ergbd. S. 218 Verlg. Urban-Schwarzenberg 1958

34. Katsch G. : Schwangerschaft als Belastungsprobe für Diabetikerinnen.
Zbl. f. Gynäk. 72:1756, 1950

35. Kaufmann C. u. Müller H. A. :
Bemerkung zu der Arbeit von A. Butenandt.
Dtsch. Med. Wschr. 75:1409, 1950

36. McKay D.G., Hertig A.T. u. Hickey W.F.:
The histogenesis of granulosa and theca cell tumors of the human ovary.
Obst.Gynec. 1 :125, 1953

37. Klaften E.: Weiterer Beitrag zur Klinik und mikroskopischen Anatomie der Granulosazelltumoren.
Arch.f.Gynäk. 150:643, 1932

38. Klöppner K.: Die Störung der weiblichen Sexualfunktion bei Erkrankungen des Vorderlappen-Zwischenhirnsystems.
Arch.f.Gynäk. 169:254, 1939

39. Kovaćs F.: Beitrag zu den physiologischen und pathologischen Beziehungen von Ovarialtumoren mit östrogener Wirksamkeit.
Zbl.f.Gynäk. 73:687, 1951

40. Kullander St.: Studies in spayed rats with ovarian tissue autotransplanted into the spleen.
Acta Endocrin. 24:307, 1957

41. Larson J.A.: Estrogens and endometrial carcinoma.
Obst.Gynec. 3:551, 1954

42a. Li M.H. u. Gardner W.U.:
Experimental studies on the pathogenesis and histogenesis of ovarian tumors in mice.
Cancer Res. 7 :549, 1947

42b. Li M.H. u. Gardner W.U.:
Further studies on the pathogenesis of ovarian tumors in mice.
Cancer Res. 9:35, 1949

43. Lick L., Kirschbaum A. u. Mixer H.:
Mechanism of induction of ovarian tumors by x-rays.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 55:176, 1944

44. Limburg H.: Glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums und Korpuskarzinom.
Geburtsh.u.Frauenh. 9:274, 1949

45. Martius H.: Lehrbuch der Gynäkologie.
S.22, Verlg.Georg-Thieme, Stuttgart 1949

46. Meyer R. : Zur Histogenese und Einteilung der Ovarialkystome. Eine kritische Literatursichtung. Zschr. f. Geb. u. Gynäk. 44:302, 1916

Drei Beiträge zur Kenntnis seltenerer Ovarialtumoren. Arch. f. Gynäk. 109:212, 1918

47. Michel W. u. Wolf W. : Granulosazelltumor als Ursache durch Radium- und Röntgenkastration nichtstillbarer Uterusblutung. Zbl. f. Gynäk. 73:675, 1951

48. Mühlbock O. : Neuere experimentelle Untersuchungen über die Genese der Ovarialtumoren. Geburtsh. u. Frauenh. 12 : 289, 1952

49. Muth H. : Behandlungsergebnisse des Genitalmalignoms. Geburtsh. u. Frauenh. 21:582, 1961

50. Muth H. : Über die östrogene Funktion in der Menopause unter besonderer Berücksichtigung pathologischer Veränderungen des inneren Genitale. Geburtsh. u. Frauenh. 15:839, 1955

51. Muth H. u. Stoll P. : Zur Frage der Bösartigkeit der Granulosazelltumoren. Zbl. f. Gynäk. 74:1249, 1952

52. Müller H. : Granulosazelltumor, 20 Jahre nach Röntgenkastration entstanden. Gynaecologia 125:259, 1948

53. Nevinny-Stickel J. : Thekazelltumor und Korpuskarzinom bei einer 75jährigen Frau. Zbl. f. Gynäk. 78:1640, 1956

54. Novak E. : Endocrine effects of certain dysontogenetic tumors of the ovary. Endocrinology 30:953, 1942

55. Ranz H. : Histogenese der Granulosazelltumoren. Zschr. f. Krebsforschg. 63:460, 1960

56. Ries J. K. : Röntgen- und Radiumstrahlen als Krebsursache in der Gynäkologie. Sonderdr. Vortr. internat. Gyn. Kongr. Genf 1954

57. Robinson M. R. : Primary and secondary ovarian cancer. A histogenetic, morphological and clinical study. Surg. Gynec. u. Obst. 51:321, 1930

58. v. Rokitansky: Über Abnormitäten des Corpus luteum.
Allg. Wien. med. Ztg. 4:251, 1859, 4:261, 1859

59. Schiller W.: Recent findings in solid ovarian tumours.
J. Obst. u. Gynec. Brit. Emp. 32:1135, 1936

60. Schmitt A.: Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
Geburtsh. u. Frauenh. 13:593, 1953

61. Schröder H.: Über das Vorkommen von Follikelanlagen in Neubildungen. Ein Beitrag zur Entstehung der Eierstockgeschwülste.
Arch. f. Gynäk. 64:193, 1901

62. Schultze G. K. F.: Spätrecidiv nach Granulosazelltumor.
Zbl. f. Gynäk. 61:293, 1937

63. Spechter H. J.: Zur Klinik des Uterussarkoms.
Zschr. f. Geb. u. Gynäk. 139:212, 1953

64. Speert H.: The role of ionizing radiations in the causation of ovarian tumors.
Cancer 5:478, 1952

65. Speert H.: Ovarian granulosa cell tumor and acromegaly.
J. Clin. Endocr. 9:630, 1949

66. Speert H. u. Peightal T. C.:
Malignant tumors of the uterine fundus subsequent to irradiation for benign pelvic conditions.
Am. J. Obst. u. Gynec. 57:261, 1949

67. v. Szathmary Z.: Über Granulosazelltumoren.
Arch. f. Gynäk. 153:127, 1933

68. Taylor H. C.: Fortschritte in der gynäkologischen Endokrinologie.
Geburtsh. u. Frauenh. 9:709, 1949

69. TeLinde R. W.: Granulosa cell tumors of the ovary and their Relation to post menopausal bleeding.
Am. J. Obst. u. Gynec. 20:552, 1930

70. Thannhauser S. J.: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten.
herausgg. v. Zöllner N. Verlg. Georg Thieme, Stuttgart 1957

71. Thiessen P.: Die hormonrezeptorische Tumorentstehung als Ausdruck einer dienzephal-hypophysären Regulationsstörung und Grundlage einer gerichteten Hormontherapie. Zschr. f. Geb. u. Gynäk. 137:138, 1952

Über Genese, Therapie und Prophylaxe hormonal gesteuerter Tumoren. Zbl. f. Gynäk. 78:1625, 1956

72. Thornton W. N. u. Carter J. P.: Sarcoma of the uterus, a clinical study. Am. J. Obst. u. Gynec. 62:294, 1951

73. Traut H. F. u. Butterworth J. S.: The theca, granulosa, lutein cell tumors of the human ovary and similar tumors of the mouse's ovary. Am. J. Obst. u. Gynec. 34:987, 1937

74. Tyrone C. H. u. Weed J. C.: Double primary ovarian malignancy. Granulosa cell tumor of the ovary following radium therapy for cervical carcinoma with papillary cystadenoma of the same ovary. Am. J. Obst. u. Gynec. 42:147, 1941

75. Link K.: Progredientes eosinophiles Hypophysenadenom als Ursache eines tödlichen Diabetes mellitus. Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 101:417, 1960

LEBENSLAUF

Am 18.11.1921 wurde ich als Sohn des Dr. med. Fritz Liebl und seiner Ehefrau Friederike, geb. Oberacker, in Tittmoning/Obb. geboren. Vom Jahre 1928 - 1932 besuchte ich die Volksschule in Tittmoning und trat anschliessend in das hum. Gymnasium in Traunstein ein. Das Abitur legte ich im Jahre 1939 am hum. Gymnasium in Burghausen ab. Im Dezember 1939 rückte ich zur Wehrmacht ein, der ich bis Kriegsende angehörte. Nach meiner Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft im Jahre 1946, nahm ich das Medizinstudium auf und legte 1950 an der Universität München mein medizinisches Staatsexamen ab. Nach meiner Vollapprobation im Jahre 1952 war ich in verschiedenen Krankenhäusern und Allgemeinpraxen als Arzt tätig. Seit 1956 begann ich meine Facharzt-Ausbildung auf der gynäkologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses in Burghausen. Im Sommer 1961 wurde mir die Facharztanerkennung für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe zuerkannt. Seit Februar 1960 arbeite ich als Assistenzarzt auf der geburtshilflichen-gynäkologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München rechts der Isar.